

ÉTUDE CRITIQUE
DE LA
DIAZORÉACTION D'EHRLICH

SA VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le samedi 6 juillet 1907

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles NORDMAN

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né à Saint-Étienne (Loire), le 9 février 1880



A. MALOINE, ÉDITEUR

25-27, rue de l'École-de-Médecine
PARIS

Rue de la Charité, 6
LYON

1907

Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

ANNÉE SCOLAIRE 1906-1907. — N° 126

ÉTUDE CRITIQUE
DE LA
DIAZORÉACTION D'EHRlich

SA VALEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le samedi 6 juillet 1907

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Charles NORDMAN

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né à Saint-Étienne (Loire), le 9 février 1880



A. MALOINE, ÉDITEUR

25-27, rue de l'École-de-Médecine
PARIS

Rue de la Charité, 6
LYON

1907

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ
COURMONT (J.)
LORTET

DOYEN.
ASSESEUR
DOYEN HONORAIRE.

Professeurs honoraires

MM. CHAUVÉAU, AUGAGNEUR, MONOYER

Professeurs

	MM.
Cliniques médicales.	{ LÉPINE. BONDET. BARD. PONCET. JABOULAY.
Cliniques chirurgicales.	{ FABRE. ROLLET. NICOLAS. PIERRET. WEILL. POLLOSSON (A.)
Clinique obstétricale et Accouchements	X.
Clinique ophtalmologique.	HUGOUNENQ.
Cliniques des maladies cutanées et syphilitiques.	CAZENEUVE.
Clinique des maladies mentales.	BEAUVISAGE.
Clinique des maladies des enfants.	GUIART.
Clinique des maladies des femmes.	TESTUT.
Physique médicale	RENAUT.
Chimie médicale et pharmaceutique.	MORAT.
Chimie organique et Toxicologie	TEISSIER.
Matière médicale et Botanique.	MAYET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	TRIPPIER.
Anatomie.	POLLOSSON (Maurice).
Anatomie générale et Histologie.	ARLONG.
Physiologie.	LACASSAGNE.
Pathologie interne	COURMONT (J.).
Pathologie et Thérapeutique générales.	SOULIER.
Anatomie pathologique.	FLORENCE.
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale.	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie.	

Professeur adjoint

Physiologie, cours complémentaire DOYON.

Chargés de cours complémentaires

	MM.	
Pathologie externe.	VALLAS,	agrégé.
Maladies des voies urinaires	ROCHET,	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,	—
Propédeutique médicale	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale.	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Anatomie pathologique.	DEVIC,	—
Hygiène administrative.	ROUX,	—
Thérapeutique générale	COLLET,	—
Accouchements.	COMMANDEUR,	—
Matière médicale.	MOREAU,	—
Embryologie.	REGAUD,	—
Anatomie topographique.	ANCEL,	—

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
ROUX.	SAMBU.	REGAUD.	NEVEU-LEMAIRE.
BARRAL.	BORDIER.	CAUSSE.	PATEL.
PIC.	COURMONT (P.).	ANCEL.	LÉPINE (J.), ch..
PAVIOT.	CHATIN.	COMMANDEUR.	VORON, ch..
NOVE-JOSSERAND.	VILLARD.	GAYET.	
BERARD.	TIXIER.	MOREL.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LÉPINE, président; WEILL, assesseur;
DEVIC et COURMONT (P.), agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE SAINT-ÉTIENNE

M. BLANC, chirurgien des Hôpitaux de St-Étienne.
MM. GEREST et MONTAGNON, médecins des
Hôpitaux de Saint-Étienne.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE LYON

EXTERNAT

M. le Professeur PONCET, professeur de clinique
chirurgicale.
M. GANGOLPHE, professeur agrégé, chirurgien
des Hôpitaux.
M. le Professeur J. COURMONT.
M. P. COURMONT, professeur agrégé, médecin
des Hôpitaux.
M. MOUISSET, médecin des Hôpitaux.

INTERNAT

M. PAVIOT, professeur agrégé, médecin des Hôpi-
taux.
M. BÉRARD, professeur agrégé, chirurgien des
Hôpitaux.
M. LYONNET, médecin des Hôpitaux.
M. VALLAS, professeur agrégé, chirurgien des Hôpi-
taux.
M. DEVIC, professeur agrégé, médecin des Hôpitaux.
M. ALBERTIN, chirurgien des Hôpitaux.
M. COMMANDEUR, accoucheur des Hôpitaux,
professeur agrégé.
M. le Professeur LÉPINE, professeur de clinique
médicale.

A MM. les Docteurs ALBERTIN et VORON

A M. le Professeur A. POLLOSSON

*qui en des circonstances pénibles ne nous
ont point ménagé leur dévouement
inlassable, nous sommes heureux d'adres-
ser nos remerciements et nos gages de
profonde reconnaissance.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur LÉPINE

*dont nous sommes fiers à la fin de nos
études d'avoir pu être l'interne. Nous le
remercions d'avoir bien voulu s'intéresser
à notre travail, nous guider de ses
conseils et enfin nous accueillir avec
sympathie dans son service.*

A M. le Professeur WEILL

*qui nous a toujours témoigné beaucoup
de bienveillance, et qui vient d'accepter,
avec empressement, d'être notre juge.
Nous le prions de bien vouloir agréer
l'expression de notre dévouement.*

INTRODUCTION

En notre époque où chacun cherche à se signaler par des faits nouveaux, et des vues originales, il pourra paraître curieux que nous ayons repris un sujet, vieux déjà de vingt-cinq ans que beaucoup considèrent comme épuisé, que d'autres regardent comme enterré.

C'est d'ailleurs avec une pointe de scepticisme que nous-même, il y a deux ans, sur les conseils de notre maître, M. le professeur agrégé Devic, avons commencé nos recherches sur la Diazoréaction, à l'occasion d'une petite épidémie de fièvre typhoïde. Depuis cette époque nous avons élargi nos recherches, et pendant deux ans, au hasard de la clinique, examiné plus de 1.000 urines.

De son côté, M. Metroz, pharmacien de l'hôpital de la Croix-Rousse, dont l'obligeance pour nous fut extrême, et que nous ne saurions trop remercier, non content de nous aider de ses conseils, cherchait la Diazoréaction pour toutes les urines, quelles qu'elles fussent, descendues dans son laboratoire.

M. le professeur agrégé Devic nous a transmis aussi le fruit de ses recherches.

Dans notre thèse, nous nous sommes efforcés de rassembler tous ces nombreux matériaux. Les conclusions que nous avons tirées, nous semblent être seulement la déduction logique de nos longues statistiques. Peut-être nous reprochera-t-on d'avoir voulu poser des règles d'une façon trop hâtive. Notre seule excuse sera d'avoir voulu attirer l'attention sur un sujet que nous croyons encore digne d'intérêt et d'avoir essayé de montrer aux cliniciens quel parti ils peuvent tirer de la Diazoréaction.

Après quelques courts chapitres d'historique, de chimie et de technique, nous avons donc cru devoir exposer brièvement, mais sincèrement nos résultats. Nous nous sommes demandés à propos de chaque affection, si la Diazoréaction avait ou non une valeur pronostique. Puis, comparant entre eux les résultats que nous donnait l'examen de nos différentes urines, nous avons essayé de montrer dans quels cas et dans quels cas seulement la Diazoréaction semblait pouvoir servir au diagnostic. Le plus grand tort que l'on fait à la Diazoréaction, a été en effet de vouloir trop généraliser son importance dans toute une série de maladies. En restreignant son rôle, en posant nettement les indications de sa recherche, on mettra aux mains des cliniciens un procédé de diagnostic commode, ne nécessitant ni connaissances, ni installations spéciales, donnant en outre des résultats immédiats.

La première idée de ce travail revient à M. le professeur agrégé Devic. Nous sommes heureux de pouvoir le remercier ici des conseils qu'il a bien voulu nous prodiguer, de l'amabilité avec laquelle il a

guidé nos recherches. Nous ne saurions résister au désir de lui dire combien nous sommes fiers de compter au nombre de ses élèves.

M. le professeur agrégé Collet nous a communiqué avec beaucoup d'amabilité ses notes personnelles sur la Diazoréaction dans les fièvres éruptives. Qu'il nous permette de lui exprimer notre gratitude.

Nous remercions M. le professeur agrégé P. Courmont d'avoir bien voulu s'intéresser à nous depuis le jour où nous fûmes son élève et d'avoir accepté d'être notre juge.

Merci enfin à tous nos bons collègues de l'internat, qui se sont prêtés à nos recherches en nous envoyant des urines de malades.

I. — Historique

C'est en 1882 qu'Ehrlich fit sa première communication sur la Diazoréaction.

Les recherches chimiques de Brieger et Baumann, de Meyer, puis de Peter Griess avaient montré que l'acide sulfanilique $\text{SO}^3\text{H} \cdot \text{C}^6\text{H}^4 \cdot \text{AzH}^2$, en présence d' HCl agit sur les nitrites pour donner du chlorure de diazobenzolparasulfone $\text{SO}^3\text{H} \cdot \text{C}^6\text{H}^4 \cdot \text{Az} = \text{AzCl}$. Ce corps est un dérivé azoïque. Comme tous ces dérivés, il est susceptible de se combiner à des phénols ou à des amines en donnant naissance à des corps azoïques colorés. Cette réaction n'a lieu toutefois qu'en milieu alcalin. Ehrlich, se basant sur la réaction précédente, recherchait dans les urines les composés aromatiques (phénols ou amines), capables de produire ces dérivés azoïques aux couleurs si vives aux dépens du chlorure de diazobenzolparasulfone. Il remarqua que les urines normales ne donnaient dans ces conditions que des teintes jaunes, brunes ou orangées sans intérêt, que les urines biliaires en milieu acétique fournissaient des colorations bleu intense ou violettes, tandis qu'un nombre très restreint d'urines pathologiques produisaient une coloration rouge très intense. Dans la pratique on

dit que de telles urines donnent la Diazoréaction d'Ehrlich.

Les recherches contradictoires de Penzoldt et Pétri obligèrent Ehrlich à fixer d'une façon définitive la dose de nitrite à employer. Ses travaux et ceux de ses élèves furent l'occasion d'une série de mémoires. Nous devons signaler spécialement ceux d'Escherich, de Grundies, de Spiethoff, et en Angleterre à la même époque ceux de Manson et Oertel, Danson, Warthin.

En France, c'est G. Sée, le premier, qui en 1884, s'occupe réellement de la question et accorde à la Diazoréaction une valeur diagnostique et surtout pronostique.

Puis la Diazoréaction semblait oubliée en France. jusqu'en 1898, époque à laquelle Rivier fit sa thèse sur ce sujet.

Depuis quelques années plusieurs travaux cliniques remarquables ont été publiés. Nous leur avons beaucoup emprunté et en particulier aux thèses de Hèze, de Rivier, à l'article de Lœper et Oppenheim.

Mais c'est en Allemagne surtout qu'on continue à s'occuper d'une façon active de la Diazoréaction et, au cours de la dothiéntérie en particulier, à tenir compte des renseignements que donne tous les jours sa recherche.

II. — Technique

Ehrlich préconisa, tout d'abord, un mélange d'acide sulfanilique, d'acide nitrique et de nitrite de soude. Mais pour que les résultats soient comparables entre eux, il faut employer une quantité de nitrite de soude toujours égale; autrement la teneur du liquide en sulfodiazobenzol est inconstante.

Après sa polémique avec Penzoldt, Ehrlich recommanda aux différents expérimentateurs de ne jamais dépasser un centigramme de nitrite par litre de réactif.

La technique primitive a été heureusement modifiée par Widal. C'est ce procédé, très pratique et très clinique que nous avons suivi rigoureusement.

Les solutions nécessaires sont :

Solution A

HCl.....	50 gr.
Acide sulfanilique.....	5 gr.
Eau distillée q. s. pour....	1000 gr.

Solution B

Nitrite de soude.....	0,50
Eau distillée	100 c.c.

MANIÈRE DE FAIRE LA RÉACTION

A 5 c.c. de la solution A, on ajoute 2 gouttes de la solution B; puis 5 c.c. d'urine et alcalinise avec 1 c.c. d'ammoniaque.

Quand la Diazoréaction est présente, le liquide prend à sa partie supérieure une belle coloration rouge, qui se communique à l'écume produite en agitant. Ehrlich avait établi une gamme de couleurs qu'il représentait par les signes R^3 R^2 R^1 , correspondant au rouge écarlate, rouge cerise, rouge vermillon. Il considérait cette dernière coloration comme d'une valeur douteuse. Avec un peu d'habitude de la Diazoréaction, on arrive vite à se mettre dans l'œil les couleurs positives, et à éliminer toutes les teintes non franchement rouges. En cas de doute seulement, nous avons pris l'habitude d'agiter le liquide. La mousse est-elle rouge ou rose, nous regardons la réaction comme positive. Une mousse incolore ou jaunâtre nous semble dépourvue de signification.

Le dépôt vert que forme le liquide après vingt-quatre heures de repos, est un signe dont la valeur confirmative nous paraît grande, mais que nous avons trouvé seulement dans les cas très positifs.

Pour faciliter la recherche de la réaction, nous conseillons l'emploi d'éprouvettes en verre gradué de manière à ce qu'on n'ait pas besoin de mesurer les solutions.

Dans ces conditions, on voit combien cette épreuve est simple, à la portée de tous, comparable à la recherche de l'albumine par l'acide azotique. Mais il est quelques causes d'erreur, dont il faut savoir se méfier.

Causes d'erreurs.

1° *Du côté du réactif.* — Elles peuvent être dues :
A l'âge du réactif. La solution de nitrite de soude s'altère facilement et il importe de la renouveler fréquemment, tous les huit jours environ.

A l'ammoniaque, qui parfois pris dans le commerce est impur.

2° *Du côté des urines.* — Des urines acides à l'émission et donnant la Diazoréaction, peuvent devenir alcalines et réagir différemment. Il faudra donc se servir d'urines fraîches ou, si on ne peut effectuer immédiatement la recherche, ajouter un peu d'éther, pour les conserver. Par contre, la coloration des urines importe peu. Des urines très foncées et même pigmentées peuvent ne pas donner la réaction d'Ehrlich. Seules les urines hématiques ou fortement pigmentées sont sujettes à erreur. L'albuminurie même intense n'a aucune relation avec la Diazoréaction. Il nous paraît absolument inutile de filtrer les urines.

Les *médicaments* éliminés par le rein peuvent fausser les résultats.

D'une part, les phénols, en particulier, le salol, le benzonaphtol, le bétol peuvent diminuer la Diazoréaction (Delearde et Hautefeuille). Récemment encore Baccaroni et Cevidalli font disparaître pendant vingt-quatre heures la Diazoréaction en faisant ingérer 3 grammes de salol.

D'autre part toute une série de substances ont été accusées de provoquer la Diazoréaction :

La créosote, le gaïacol, l'antipyrine, pour Lœper Oppenheim. Le benzonaphtol, pour Luzzati. Le tannin, l'iode, la créosote pour Burghard. L'antipyrine, le tannin, la résorcine, la cryogénine, la marétine d'après Dmitrenko. La résorcine, la codéine, l'acide salicylique, les sels de quinine, la digitaline même pour Zunz.

Il est vrai que toutes ces conclusions ont pu être discutées et ne sont pas admises par tout le monde. Cnopf, par exemple, affirme qu'aucune des substances employées chez les typhiques ou les tuberculeux, salol, naphtol, codéine, morphine ne donnent de coloration comparable à la Diazoréaction.

Il nous semble certain que les phénols peuvent être une cause d'erreur et qu'il faut les supprimer vingt-quatre heures avant la recherche de la Diazoréaction. Le salicylate de soude comme le salol nous semble pouvoir fausser les résultats. Mais les antithermiques ne nous paraissent pas devoir être proscrits, pas plus d'ailleurs que la digitale ou les opiacées.

En somme, la Diazoréaction peut prêter à quelques erreurs qu'il faut savoir éviter.

Mais elle n'en reste pas moins *une recherche très simple, ne nécessitant ni connaissance, ni installation spéciale, donnant en outre des résultats instantanés.*

EXISTE-T-IL D'AUTRES RÉACTIONS MEILLEURES
QUE CELLES D'EHRlich.

Quelques modifications ont été apportées aux techniques d'Ehrlich et Widal. On a étudié la Diazo-

réaction jaune alcaline à l'aide de l'acide diabenzosulfonique. Zunz s'est servi du pyramido-acétophénol d'après la formule de Friedenwald.

Ces procédés nous ont semblé plus compliqués mais non plus exacts que celui de Widal.

De son côté, Russo, en 1905, substituait au liquide azoïque d'Ehrlich une solution de bleu de méthylène et prétendait, dans la fièvre typhoïde, obtenir une coloration vert de menthe ou vert émeraude. Dmitrenko lui répond que la vraie coloration verte est difficile à distinguer des nuances vert bleuâtre.

Ch. Lesieur conclut de ses recherches, que le procédé de Russo n'a rien de *spécifique* ni de constant dans la fièvre typhoïde. La réaction résulterait uniquement de combinaisons de couleurs, pouvant se produire dans toute urine suffisamment colorée.

Nous avons cru devoir en rester à la Diazo-réaction d'Ehrlich dans toutes nos recherches et ne nous sommes que passagèrement servis des autres réactifs.

III. — Quelle est la substance contenue dans l'urine, qui provoque la formation du dérivé azoïque ?

Malgré de multiples recherches, commencées par Ehrlich lui-même, nous ne connaissons pas la nature exacte de la substance mystérieuse donnant naissance à la Diazoréaction.

Savons-nous mieux le point de l'organisme où se forme le dérivé azoïque ? Il ne le semble guère, malgré les nombreuses publications parues, ces derniers temps encore.

Benedickt, Sahli, croient à la résorption de produits putrides venus du tube digestif. En réalité, la Diazoréaction manque dans presque toutes les intoxications digestives.

Brewing, puis Ehrlich, incriminèrent la résorption dans le poumon de produits caséeux suppurés. Mais la Diazoréaction existe toujours dans la granulie et peut se voir dans l'asystolie.

La théorie hépatique résiste mal à ce fait que les pigments biliaires ne font pas apparaître la Diazoréaction. Neubauer l'a néanmoins reprise récemment au profit d'un chromogène de l'urobiline.

Les sécrétions microbiennes surtout ont été invo-

quées et l'on s'est ingénié à injecter aux animaux de multiples substances : des urines de typhiques, de tuberculeux; des crachats bacillifères ou encore des cultures de bacilles d'Eberth, de streptocoques. Les résultats obtenus ont été différents suivant les auteurs. Mais dans l'ensemble, ils sont surtout négatifs.

Les premiers expérimentateurs n'avaient pas assez tenu compte de ce fait que les urines du lapin, du cobaye sont différentes de celles de l'homme, et normalement peuvent donner lieu à une légère Diazoréaction.

Les recherches récentes de Burghardt ont elles-mêmes été discutées. Cet auteur prétend reproduire la Diazoréaction par injection au lapin de toxines tuberculeuses.

Imhoff, par injection de cultures pures de bacilles de Koch ou d'autres produits tuberculeux, n'arrive qu'à des résultats très inconstants et intermittents. La tuberculine, à doses massives seulement, pourrait donner lieu à la Diazoréaction. Zunz, tout récemment, n'a pu reproduire la Diazoréaction.

Néanmoins, il semble bien que la Diazoréaction ait pu être reproduite expérimentalement — dans certains cas seulement — à l'aide d'injections de cultures tuberculeuses ou de tuberculine.

Pour la fièvre typhoïde, ni Widal, ni Zunz, ni Delbos ne sont arrivés au moindre résultat, qu'ils aient examiné le sérum ou les urines d'animaux soumis, tantôt à des inoculations sous-cutanées ou intraviscérales, tantôt à des injections intra-veineuses ou

intra-cérébrales de cultures éberthiennes. Des urines de typhiques, injectées de multiples manières, n'ont jamais provoqué chez les animaux de réaction d'Ehrlich.

En somme, l'expérimentation est loin de trancher la question de la nature de la Diazoréaction et le champ reste ouvert aux hypothèses.

La présence de la Diazoréaction dans des cas fort différents, et en particulier dans les asystolies non fébriles, sa disparition au moment où l'organisme semble triompher de la maladie, semblent devoir nous faire conclure provisoirement que la Diazoréaction est une modalité pathologique, née de multiples facteurs mis en jeu par la lutte de l'organisme contre la maladie. Pour quelques-uns, elle aurait sa source au niveau des reins, et ainsi s'expliquerait sa disparition possible par lésions rénales. Mais il n'est pas impossible que les substances toxiques sécrétées par tous les tissus malades ne jouent un rôle. Peut-être aussi y a-t-il, comme dit Zunz, un trouble du métabolisme des matières protéiques.

Mais si les causes de la Diazoréaction restent complexes, cette épreuve n'en garde pas moins toute sa valeur clinique dans un certain nombre de cas qu'il importe de bien préciser.

IV. — Étude clinique de la Diazoréaction dans les maladies apyrétiques

La Diazoréaction recherchée très minutieusement par Ehrlich lui-même, puis par de nombreux auteurs dans les urines normales n'a jamais été rencontrée.

Par contre, elle a été signalée dans toute une série d'affections. Nous allons exposer les résultats que nous avons obtenus dans chaque maladie, aimant mieux montrer ce que nous a donné une technique toujours identique à elle-même que de rapporter des statistiques globales, peut-être non à l'abri des causes d'erreur. Qu'on nous pardonne de ne pas publier d'observations complètes, mais nos examens ont été trop nombreux pour que nous puissions donner autre chose que des chiffres.

A propos de chaque maladie, nous nous demanderons si la Diazoréaction a une valeur pronostique. Puis, groupant et comparant nos résultats, nous nous demanderons dans quels cas — et dans quels cas seulement — la Diazoréaction peut avoir une valeur diagnostique.

Avant de passer aux maladies fébriles, sur lesquelles notre attention a été surtout attirée, il importe de dire quelques mots sur les maladies apyrétiques.

Le diabète, le rachitisme, la chlorose et l'anémie simple, les affections apyrétiques du tube digestif, les maladies de la peau n'ont jamais donné lieu à la Diazoréaction.

Celle-ci, par contre, a été signalée dans l'anémie pernicieuse par Ehrlich, dans la leucémie, dans les lymphosarcomes, dans les tumeurs malignes, dans quelques cas de néphrites, de maladies du cœur, de lésions hépatiques.

Pour notre compte personnel, nous ne l'avons trouvée que douze fois sur deux cent-quarante urines examinées.

Le premier cas concernait une anémie pernicieuse rapidement mortelle.

Deux autres ont trait à de grandes asystolies non fébriles. Un des malades en question a présenté à son entrée dans le service du professeur Lépine, une Diazoréaction intense. Son cœur une fois tonifié, la Diazoréaction a disparu. Mais son état général reste encore très grave. L'autre malade a rapidement succombé.

Sur neuf cirrhoses du foie que nous avons pu examiner, trois, en dehors de toute poussée fébrile, ont donné la Diazoréaction. Une d'elles a trait à un malade mort très rapidement, alors que l'état général semblait assez bon et la cirrhose peu avancée.

Ajoutons qu'à l'autopsie nous trouvâmes une superbe cirrhose pigmentaire.

Nos six autres faits positifs ont trait à des cancers, abdominaux surtout, et à une période avancée.

En somme, la Diazoréaction nous semble apparaî-

tre rarement dans les affections apyrétiques. Son inconstance empêche de lui attribuer une valeur diagnostique sérieuse.

Mais par contre nous ne l'avons jamais trouvée que dans des cas graves et son apparition nous semble toujours de mauvais augure ; plus elle persiste d'ailleurs, plus le malade nous semble en danger imminent. A ce titre la Diazoréaction mériterait souvent d'être recherchée. Mais il importe d'ajouter qu'elle manque fréquemment, et que sa présence seule a de l'importance.

V.—Diazoréaction dans les maladies fébriles

Dans les affections fébriles la Diazoréaction apparaît aussi en des circonstances fort diverses. Mais sa présence presque constante en certaines maladies, son absence absolue en d'autres, obligent à tenir compte des renseignements qu'elle donne.

Nous allons passer en revue les différentes affections pour lesquelles nous avons cherché la Diazoréaction, en commençant par la fièvre typhoïde, sur laquelle ont porté nos premières investigations.

FIÈVRE TYPHOÏDE

Fréquence. — Ehrlich, Greene, disaient déjà que la Diazoréaction est presque constante dans la fièvre typhoïde.

Rivier a réuni 536 cas, dont 520 ont donné la réaction. Nous avons pu en rassembler 1.260, 43 seulement étaient négatifs.

Personnellement sur 24 malades que nous avons pu voir, 5 ne donnaient pas la Diazoréaction. Mais tous les 5 venaient assez tardivement à l'hôpital pour des fièvres typhoïdes légères. Toutes les fois par contre, que nous avons pu suspendre une fièvre

typhoïde à son début ou dans sa première quinzaine, nos recherches n'ont pas été vaines.

En clientèle, où l'on voit les malades aux premières prises avec la maladie, la Diazoréaction nous semble devoir être constante.

Nous le répétons en effet : dans les typhoïdettes, la Diazoréaction étant peu persistante, doit être dépistée d'une façon précoce.

Notre opinion est confirmée par la statistique que vient obligeamment de nous donner M. le médecin major Braun. Dans 17 typhoïdes régimentaires, il a pu toujours trouver la Diazoréaction et ceci se comprend si l'on songe que les soldats n'hésitent point à entrer rapidement à l'infirmerie.

Date d'apparition. — Ehrlich la signale au troisième jour ; Spiethoff au premier jour, dans un cas très grave. Widal relate deux cas à réaction positive le quatrième jour.

En général le début se fait entre le quatrième et le huitième jour.

Nous croyons devoir insister sur cette *précocité de la Diazoréaction* et rappeler que le séro-diagnostic n'est que plus tardivement positif. Mais nous ne saurions comparer la Diazoréaction, moyen d'investigation clinique générale avec la réaction de Widal pathognomonique ou peu s'en faut de l'infection éberthienne.

Qu'il nous soit permis néanmoins de rapporter deux cas de fièvre typhoïde à contamination hospitalière, dont M. Devic nous a donné les observations

Ces deux cas concernaient des jeunes gens entrés à l'hôpital pour du rhumatisme. Chez les deux la Diazoréaction apparut avant que le séro-diagnostic ne fut positif. M. le médecin-major Braun nous signale un cas semblable qu'il a pu observer et nous-même pourrions relater une observation analogue.

Evolution. — Faible au début, la coloration s'affirme de plus en plus pour atteindre son apogée au moment où l'infection est à son maximum.

Elle diminue ensuite progressivement. Parfois, elle disparaît brusquement. C'est alors que les reins fonctionnent irrégulièrement (Ehrlich).

Dans les cas moyens, elle cesse dès la troisième semaine.

Sa disparition accompagne, mais parfois précède la chute thermique, et l'on voit de jour en jour les teintes devenir plus claires.

La Diazoréaction dure-t-elle peu, quelques jours seulement, il s'agira d'une forme légère. Ceci ne veut point dire évidemment que la thérapeutique et les précautions habituelles doivent être rejetées. On a signalé des cas de fièvre typhoïde mortelle après la disparition de la Diazoréaction. D'après ce que nous avons lu, les malades avaient trop vite été considérés comme guéris, et les praticiens avaient trop oublié les dangers du typhus ambulatorius. Quand la Diazoréaction dure longtemps il s'agit d'une forme grave, intense. Nous avons vu deux fièvres typhoïdes, dont les urines, examinées minutieusement par M. Metroz, présentèrent quatre semai-

nes durant une belle réaction rouge. Ces deux dothi-énentéries furent très intenses, mais elle se terminèrent par la guérison.

Diazoréaction dans les rechutes ou récidives. — On a signalé depuis longtemps la réapparition, après cessation complète de la Diazoréaction dans les rechutes.

Nous l'avons toujours constatée en pareil cas. Nous croyons même qu'elle peut précéder d'un jour ou deux la réascension thermique et qu'elle se voit plus fréquemment que la nouvelle éruption de taches rosées.

M. le médecin-major Braun, nous a parlé d'un cas très intéressant : un malade obtient une permission de huit jours pour un embarras gastrique bénin traité à l'infirmerie de son corps. Au cours de la permission, passée à Lyon, le soldat ne se trouvant pas en état de rejoindre son régiment demande son hospitalisation à Desgenettes. A l'entrée, il n'avait pas encore de fièvre, il présentait une anémie extrême, des signes de congestion pulmonaire du sommet gauche sans expectoration ni toux, de l'inappétence. Le diagnostic clinique évident était celui de tuberculose. La Diazoréaction le séro-diagnostic typhique furent positifs. Il s'agissait d'une rechute au cours d'un typhus ambulatorius.

Diazoréaction dans les complications. — Sacque-pee voit la réapparition de la Diazoréaction pendant un jour, à l'occasion d'une orchite aiguë. Il signale aussi un cas de péritonite par perforation

où la Diazoréaction alla en s'accroissant, tandis que la température s'abaissait. Bezançon et Philibert virent la Diazoréaction au cours d'une cholecystite, accompagnée de séroréaction positive et ayant évolué sans symptômes de fièvre typhoïde.

Mais une observation plus intéressante est celle d'un cas où la Diazoréaction persista six jours après la disparition de la fièvre. Le malade eut une bronchite suspecte, plus tard une pleurésie tuberculeuse.

Nous croyons, en effet, qu'une Diazoréaction durant anormalement après la chute thermique, doit toujours faire soupçonner la tuberculose à marche aiguë.

Valeur pronostique de la Diazoréaction. — Il découle de tous ces faits que la Diazoréaction nous semble avoir une grande valeur pronostique. Sa durée va de pair avec l'intensité de l'affection, et en outre *sa réapparition après disparition complète, indique à coup sûr une rechute ou une complication.*

Le Diazopronostic nous semble donc devoir être rapproché du séro-pronostic de M. P. Courmont.

TYPHUS EXENTHÉMATIQUE

Tous les auteurs ont constaté l'existence de la Diazoréaction dans le typhus exanthématique. Elle apparaîtrait vers le dixième jour, augmenterait rapidement d'intensité, conserverait un summum pendant quelques jours et disparaîtrait ensuite.

GRIPPE

Dans presque tous les faits de grippe la Diazoréaction a semblé négative.

Dibailow, sur 20 malades, a 20 réactions négatives.

Rivier, Baümler aboutissent aux mêmes conclusions pour une dizaine de cas.

Par contre, Senator a eu une fois la réaction. Von Köpper, quatre fois. Clément deux fois. Mais trois de ces deux derniers faits concernaient des pneumonies grippales. Nous croyons en effet qu'il importe de bien dissocier la grippe simple et la grippe compliquée de pneumonie. La grippe simple à quatre reprises ne nous a point donné de Diazo-réaction.

PNEUMONIE ET BRONCHO-PNEUMONIE

Dans la pneumonie et la broncho-pneumonie au contraire, la Diazoréaction apparaît assez souvent. Elle est signalée 46 fois sur 238 observations diverses. Mais sa fréquence est un peu variable suivant les statistiques. Clémens la trouve 39 fois sur 221. Fischer 9 fois sur 48. Rutimayer 5 fois sur 10. Par contre Fayulor ne la rencontre pas dans plusieurs cas observés.

Si l'on combine les observations de Brecht avec celles de Fischer, on arrive à cette conclusion que la présence de la réaction a été chez leurs malades d'un mauvais pronostic : la moitié moururent, les autres furent très gravement atteints.

Nous avons pu examiner 36 urines de pneumoniques : 12 seulement ne nous ont jamais donné de Diazoréaction. Toutes les 12 appartenaient à des pneumonies bénignes. Les 24 autres, à Diazoréac-

tion positive, ressortissaient à des pneumonies plus graves. Mais il importe de faire remarquer que dans la plupart de ces dernières, la Diazoréaction ne fut que passagère, ne persistant qu'un ou deux jours.

4 de nos pneumonies furent mortelles et donnèrent une Diazoréaction plus longuement positive. Donc plus la Diazoréaction persiste, plus le pronostic doit être considéré comme grave.

Pourtant Georgewski a publié une observation où la réaction dura six jours après la défervescence sans qu'il y ait eu aucune complication. Nous avons suivi un cas à peu près semblable, où nous avons été étonnés de trouver une réaction positive quatre jours après la défervescence. Mais le malade dont il s'agit fut perdu de vue et nous ne pouvons savoir s'il n'eut autre chose qu'une pneumonie simple. En tout cas nous venons de voir dans le service de M. le professeur Lépine, un malade de quarante-quatre ans, qui entra il y a quelques jours à l'hôpital pour une pneumonie. Nous fûmes étonnés trois jours de suite de trouver une Diazoréaction d'une intensité telle que nous n'en avons jamais trouvé de pareille dans la pneumonie. Comme nous nous y attendions, le pronostic fut rapidement mortel. Mais à l'autopsie il s'agissait de granulie.

Ceci prouve qu'une *Diazoréaction forte et prolongée chez un malade présentant des signes de pneumonie ou de broncho-pneumonie, doit faire porter un pronostic très grave, soit qu'il s'agisse de pneumonie véritable, soit qu'on ait affaire à de la tuberculose à marche aiguë.*

BRONCHITE AIGUE

Mais avant de passer à l'étude de la tuberculose pulmonaire, il faut fixer notre attention sur la bronchite simple.

Hèze rassemble 85 cas. Toujours la Diazoréaction fut absente. Il en fut de même pour 18 malades de M^{lle} Michalowska.

Nous apportons ici des résultats absolument concordants : 16 bronchites aiguës se comportèrent comme celles des auteurs précédents.

DILATATION DES BRONCHES, BRONCHITES FÉTIDES ET GANGRÈNEUSES

Ces affections ne nous semblent pas avoir été suffisamment isolées des bronchites simples. Et pourtant, elles se comportent souvent différemment de ces dernières. Un des malades de M. le professeur Lépine, atteint de bronchite fétide, nous a toujours donné une superbe réaction. Nous ne savons encore ce que deviendra ce malade, actuellement en voie d'amélioration légère.

Nous croyons devoir signaler aussi deux broncheectasiques qui nous ont donné la réaction d'Ehrlich pendant tout le temps où nous avons pu les suivre.

TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE

Nulle part la question de la Diazoréaction n'a soulevé autant de polémiques que dans la tuberculose, nulle part les avis ne sont aussi différents.

Ehrlich avait posé cette règle : lorsque la maladie est rapidement mortelle, la réaction apparaît pendant tout le cours de la maladie. Elle disparaît au contraire lorsque le processus inflammatoire subit un arrêt, pour réapparaître à chaque poussée inflammatoire. Pour Ehrlich, les alternatives de présence et d'absence correspondent donc à celles du processus inflammatoire.

Tous ceux qui ont repris la question ont été obligés de reconnaître, avec lui, que la Diazoréaction n'apparaît qu'au moment des poussées inflammatoires.

Mais alors existe-t-elle toujours ? Il ne le semble point et récemment encore Pelloux dans sa thèse signalait 7 malades morts de tuberculose pulmonaire chronique sans avoir jamais présenté de Diazoréaction.

Néanmoins les nombreux malades que nous avons pu examiner en différents services, nous ont convaincu que la Diazoréaction était presque de règle au moment des poussées aiguës, et sur 86 tuberculeux pris au hasard à la période caverneuse, 82 présentaient une réaction positive.

Un autre point fort discuté est celui-ci : la Diazoréaction apparaît-elle ou non au début de la tuberculose ? Depuis les travaux des élèves d'Ehrlich, de Max Beck, et, plus récemment, de Rivier, d'Hammant et Goris, de Pelloux, il faut admettre que la Diazoréaction est exceptionnelle au début de la tuberculose chronique. Quand elle apparaît, la tuberculose est déjà avancée. Nous ne l'avons jamais trou-

vée non plus aux débuts de la tuberculose pulmonaire chronique. Les Allemands insistent sur ce point. Michaëlis, Clemens, veulent même proscrire des sanatoria comme trop avancés les tuberculeux à Diazoréaction positive. A l'institut de Koch, on n'injecte pas de tuberculine dès qu'on trouve la Diazoréaction.

Valeur pronostique de la Diazoréaction. — Quelle est donc la valeur pronostique de la Diazoréaction? Son absence ne semble rien prouver, puisqu'elle peut manquer même lors de l'agonie (Lôwinson), puisqu'elle ne peut pas exister à la période caverneuse (Pelloux), puisque des lésions rénales surajoutées peuvent l'empêcher de se produire (Wood). L'absence de Diazoréaction ne saurait donc faire écarter un pronostic fatal, si la clinique l'indique comme tel.

Mais par contre une réaction positive a-t-elle quelque valeur? Nous avons vu des malades guérir, bien qu'ayant présenté à certains moments des substances diazoïques. Nous avons signalé d'autre part les relations possibles entre poussée inflammatoire et Diazoréaction. Un tuberculeux, ayant eu cliniquement une poussée, ne peut-il guérir? De même une Diazoréaction passagèrement positive, ne nous semble pas signifier un arrêt de mort. Nous croyons même qu'une réaction passagère est peu sévère.

Par contre, plus la réaction est forte, persistante, plus le pronostic nous paraît réservé, et il nous sem-

ble, comme à bien d'autres, que sa présence continue, doit faire prévoir une mort rapide et une survie ne dépassant pas six mois.

PNEUMONIE ET BRONCHO-PNEUMONIE CASÉEUSE

Il en est de la pneumonie caséeuse comme de la tuberculose pulmonaire chronique en période de poussée aiguë. Les avis à son sujet sont contradictoires, et récemment encore chez l'enfant, M. le professeur Weill communiquait dans la thèse de Mouriquand trois cas de bronchopneumonie tuberculeuse avec Diazoréaction négative.

Nos recherches n'ont porté que sur l'adulte. Nous avons pu suivre deux cas de pneumonie caséeuse. Dans tous les deux, la Diazoréaction fut très positive, et le resta jusqu'à la mort.

M. le médecin-major Braun nous communique une observation intéressante. Un malade contracte une pleurésie, puis une tumeur blanche du poignet droit, puis une péricardite tuberculeuse à grand épanchement, traitée par la péricardotomie. La Diazoréaction est négative. Huit jours avant la mort survenue par bronchopneumonie tuberculeuse, le malade présenta une superbe Diazoréaction.

Si nous rapprochons ces faits des faibles réactions que donne la pneumonie simple, nous voyons immédiatement tout le parti que la clinique peut en tirer. En tout cas, si en fait de tuberculose, l'absence de Diazoréaction, toujours possible, ne prouve rien, sa présence répétée doit faire porter un pronostic fatal

à brève échéance. Nous croyons, en outre, qu'il faut tenir compte, non seulement de la persistance de la réaction, mais encore de son intensité même.

GRANULIE

Tout le monde est d'accord pour reconnaître la grande fréquence, pour ne pas dire la constance, de la Diazoréaction dans les cas de granulie.

Nissen relate quarante-deux observations toutes positives. Dans celles qui furent suivies du début jusqu'à la mort, la réaction intense au premier jour resta très positive jusqu'au bout. Pelloux, par contre, rapporte l'histoire d'un malade qui, vraisemblablement, n'aurait eu qu'au dixième jour de sa granulie la réaction caractéristique.

Nous avons pu suivre douze faits de granulie qui tous, dès le début, nous ont donné une Diazoréaction non seulement persistante jusqu'au bout, mais encore intense au plus haut point. Une des malades présentées à la Société des Hôpitaux de Lyon en mars 1907, par MM. Porot et Froment, pour cirrhose et polynévrite, se mit brusquement à faire une grosse poussée de température, à présenter une coloration sale des téguments, un peu de pigment dans les urines et de gros râles humides dans ses poumons. Le diagnostic d'angiocholite infectieuse sembla un moment s'imposer. Mais dès le début jusqu'à la fin des accidents, la Diazoréaction fut très positive. A l'autopsie, on se rendit compte que la malade était morte de granulie.

Un malade de soixante-douze ans entre, il y a deux mois dans le service du professeur Lépine. Il présente une grande cachexie, de la dyspnée, mais pas de cyanose, quelques râles diffus dans la poitrine, de la diarrhée, un peu d'œdème des jambes. La Diazoréaction est très intense. La mort survient rapidement, et à l'autopsie on voit qu'elle est due à de la granulie.

Pas plus qu'à nos devanciers, la Diazoréaction ne nous a semblé devoir manquer dans la granulie. Mais nous voulons *insister sur son intensité persistante, telle que nous ne l'avons trouvée nulle part ailleurs.*

Pour résumer tout ce qui a trait à la tuberculose pulmonaire, nous voyons que la Diazoréaction apparaît surtout dans les formes aiguës, et en particulier dans la granulie, que sa persistance prolongée indique un pronostic rapidement fatal.

Qu'il nous soit permis de rappeler aussi que le séro-diagnostic tuberculeux d'Arloing-Courmont, s'il présente une valeur incontestable, manque souvent là même où apparaît la Diazoréaction, et nous serons obligé de conclure, comme pour la fièvre typhoïde, que ces deux méthodes de laboratoire, loin de s'exclure, doivent se prêter un mutuel appui.

MÉNINGITES

De la granulie doit être rapprochée la méningite tuberculeuse. Il importe, en effet, croyons-nous, de bien séparer la méningite tuberculeuse des autres méningites. Ainsi s'expliqueront les discordances

des auteurs qui, tombant sur des cas différents, arrivent à des conclusions différentes.

Pour notre compte personnel, nous avons pu examiner neuf méningites tuberculeuses, qui toutes nous donnèrent une Diazoréaction positive. Nous serions donc tenté de conclure à la grande valeur diagnostique de la Diazoréaction dans la méningite tuberculeuse, si nous ne nous trouvions pas en contradiction avec d'autres statistiques. Et nous ne saurions oublier que Nissen, Rivier, Pelloux, entre autres, ont pu observer des méningites tuberculeuses sans Diazoréaction. Nous continuerons donc nos recherches pour voir si nous ne sommes pas tombé sur une série exceptionnellement heureuse. Mais il reste un fait certain, c'est que la Diazoréaction ne semble guère exister dans les méningites non tuberculeuses.

Nissen rapporte les observations de trois méningites simples et de trois méningites cérébrospinales épidémiques sans Diazoréaction. Pelloux arrive à des résultats analogues à propos de trois hémorragies méningées et d'une urémie convulsive.

Nous avons vu deux cas de méningite cérébro-spinale, dont l'un vérifié à l'autopsie, sans Diazoréaction. Une malade atteinte de méningite hystérique ne nous donna jamais le moindre anneau rouge.

Enfin, il nous semble intéressant de rapporter une observation d'une malade suivie dans le service de M. le professeur Lépine. Cette malade était envoyée à l'hôpital par le docteur Romme pour des phénomènes pulmonaires (pneumonie en résolution proba-

ble) et méningés. La Diazoréaction était négative et semblait faire pencher la balance du côté de la méningite cérébrospinale aiguë. Pourtant une ponction lombaire deux fois répétée, donna issue à une sérosité très claire. On se rallia donc à l'hypothèse de méningite tuberculeuse. Mais l'autopsie montra qu'il s'agissait d'urémie convulsive.

Nous avons pu voir un autre cas d'urémie convulsive sans la moindre réaction. Ajoutons que M. le médecin-major Braun nous a communiqué l'observation d'un soldat — vu également par le docteur Josserand, médecin des hôpitaux — soldat qui présentait une psychose à forme méningée sans la moindre Diazoréaction. Bien que le nombre de cas examinés par nous soit encore trop restreint, nous sommes obligés de conclure *que la présence de Diazoréaction au cours de phénomènes méningés, une fois la fièvre typhoïde éliminée bien entendu, doit faire dire méningite tuberculeuse. Nous croyons même que l'absence de Diazoréaction doit faire douter sérieusement du rôle du bacille de Koch.*

PLEURÉSIES

Il semble résulter des statistiques publiées sur la Diazoréaction dans les pleurésies que celle-ci existe seulement dans les épanchements tuberculeux.

Clemens admet que la réaction positive est une preuve de la nature tuberculeuse d'une pleurésie. Georgewski est du même avis, mais pour lui l'absence de réaction ne prouve rien contre la tuberculose.

Lœper et Oppenheim, sur vingt-trois cas de pleurésies ont trouvé quatre fois la réaction positive. Les quatre fois ils avaient affaire à des pleurésies tuberculeuses. Nous avons suivi vingt-six cas de pleurésies tuberculeuses. Huit seulement nous ont donné la Diazoréaction. Dans ces huit faits, la pleurésie était intense. Mais nos huit malades n'ont présenté qu'une Diazoréaction passagère et ont tous guéri de leur pleurésie. Deux d'entre eux font actuellement de la tuberculose pulmonaire de leurs sommets à marche lente, ce que ne pouvait faire prévoir l'étude de la Diazoréaction, puisque les six autres malades sont sortis parfaitement guéris de l'hôpital.

La Diazoréaction nous a semblé toujours manquer dans les épanchements légers.

Pour la granulie à début pleural, nous croyons, *a priori*, qu'il doit en être autrement et que la Diazoréaction, au lieu d'être faible et passagère, doit se trouver forte et prolongée. Malheureusement, pareil cas ne s'est point présenté à nous.

En somme, l'apparition de la Diazoréaction au cours d'une pleurésie tuberculeuse indique une forme intense, sa persistance une forme grave.

Nous dirons plus loin que la présence d'une Diazoréaction fugace ne nous semble pas avoir de valeur diagnostique au cours des épanchements pleuraux, car, contrairement à beaucoup d'auteurs, nous l'avons trouvée dans deux empyèmes post-pneumoniques, et ce serait une erreur de croire à la nature tuberculeuse de l'épanchement sur la seule apparition de la Diazoréaction.

PÉRITONITES TUBERCULEUSES

Rivier, dans huit péritonites tuberculeuses sur neuf, trouve la Diazoréaction.

Pelloux, dans un cas léger, ne la trouve pas. Sur cinquante-un faits de péritonites tuberculeuses que nous avons trouvés consignés, seize seulement étaient négatifs.

Nous avons pu examiner les urines de trois enfants atteints de péritonite tuberculeuse à marche rapide, sans trouver la Diazoréaction. Mais peut-être en aurait-il été autrement, si nous avions eu affaire à des péritonites tuberculeuses plus aiguës.

APPENDICITE AIGUE

L'appendicite aiguë à ses débuts ne semble pas donner lieu à la Diazoréaction.

Hèze chez trois malades ne la trouve pas.

Fischer ne la rencontre pas non plus.

Nous n'avons trouvé signalés que huit faits positifs concernant des appendicites avec gros abcès.

Nous avons pu examiner quatre fois avant l'opération des urines de malades atteints d'appendicite aiguë. Jamais nous n'avons eu de Diazoréaction.

NÉPHRITE AIGUE

Nissen, Fischer ne signalent pas la Diazoréaction dans cette affection. Nous ne l'avons pas trouvée non plus chez quatre de nos malades.

ENDOCARDITE AIGUE

Nous n'avons pu, dans les statistiques que donnent les auteurs sur la Diazoréaction dans les affections cardiaques, débrouiller nettement les cas concernant l'endocardite infectieuse aiguë. Personnellement, nous n'avons vu en deux ans que deux endocardites infectieuses. Elles ne présentèrent pas de Diazoréaction. L'une d'elles concernait un malade pour lequel le diagnostic resta un moment hésitant entre granulie et endocardite infectieuse et qui n'eut point de Diazoréaction. Ce seul fait suffit à nous faire croire plutôt à une endocardite, que les événements ultérieurs confirmèrent.

Nous aurions donc assez de tendance à croire que l'endocardite infectieuse ne donne pas habituellement la réaction d'Ehrlich.

M. Devic nous a communiqué, par contre, une observation d'une jeune fille de dix-sept ans qui succomba à une endocardite infectieuse. Cette enfant offrit une Diazoréaction assez intense. Il est vrai qu'à l'autopsie fut trouvée une cirrhose alcoolique du foie concomitante.

Il nous est donc impossible, à l'heure actuelle, d'émettre des conclusions.

ANGIOCHOLITE INFECTIEUSE

Là encore nous ne pouvons formuler des conclusions fermes. Nous avons parfois obtenu la Diazoréaction, mais alors celle-ci nous a toujours paru faible et discutable.

RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

Dans le rhumatisme articulaire aigu, la Diazoréaction a presque toujours semblé négative. Sur dix-huit malades, deux seulement nous ont donné la Diazoréaction. Un d'eux eut de la bronchopneumonie, l'autre vient de mourir dans le service de M. le professeur Lépine avec de la péricardite brughitique, de l'œdème aigu du poumon. *La présence de Diazoréaction dans le rhumatisme nous semble donc indiquer une complication sérieuse.* Mais il nous faut rappeler que le salol et peut-être le salicylate de soude peuvent faire disparaître pendant vingt-quatre heures la Diazoréaction et qu'il faut se mettre à l'abri de cette cause d'erreur.

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX

Nous avons trouvé relatés soixante-dix cas d'embarras gastriques fébriles, tous absolument négatifs au point de vue de la Diazoréaction.

Nous avons examiné nous-même vingt-trois malades affectés de troubles gastriques ou intestinaux. Quel que fut leur degré de température, nous n'avons pu que confirmer les résultats habituels. Les urines d'un dysentérique même n'ont point manqué à la règle commune. Jamais, dans les troubles gastro-intestinaux, si fébriles soient-ils, nous n'avons trouvé de couleur vraiment rouge, mais quelquefois des teintes jaunes, auxquelles nous n'attribuons aucune valeur.

FIÈVRE PUERPÉRALE ET SEPTICÉMIES

Rivier a observé des cas de fièvres puerpérales, peu graves, sans trouver la Diazoréaction. Par contre, Rutimeyer dans 2 cas, 2 fois a eu une réaction positive.

Edwards dans 3 cas a eu 3 réactions positives.

Gane, dans 4 cas, 3 réactions positives.

Hèze, dans 3 cas, 3 réactions positives.

Biéganski, Breewing insistent aussi sur la fréquence de la Diazoréaction dans les fièvres puerpérales.

Nous avons examiné pendant un semestre des urines d'infectées dans le service du docteur Commandeur à la Charité. Malgré le nombre considérable des septicémies graves que nous avons pu suivre, nous n'avons trouvé qu'assez rarement la Diazoréaction. Sur 82 urines d'infectées huit seulement virèrent au rouge sans l'influence du réactif d'Ehrlich. Mais une seule malade pendant le semestre nous donna dès après son accouchement une réaction fortement positive jusqu'à sa mort. Cette malade, porteur de lésions tuberculeuses anciennes, vit immédiatement après son accouchement sa tuberculose évoluer d'une façon aiguë, et mourut en trois semaines de granulie. Si les signes cliniques avaient été en défaut, la Diazoréaction nous aurait suffi à affirmer la granulie.

La Diazoréaction, contrairement à presque tous les auteurs, nous semble donc assez rare dans les

septicémies puerpérales, et sa présence indique une forme grave.

FIÈVRES ÉRUPTIVES (I)

Rougeole. — Dans la rougeole, la Diazoréaction est le plus souvent positive. Cette règle d'une importante application diagnostique souffre cependant des exceptions.

Sur une trentaine de rougeoles examinées par M. Collet à ce point de vue, plus des trois quarts donnaient une réaction positive. La plupart des cas négatifs appartenaient à des malades ayant eu une rougeole antérieure dans l'enfance. Toutefois il est des cas où l'urine reste absolument jaune sans qu'on puisse trouver mention de cette première atteinte. Parmi les cas positifs de M. Collet, tous se rapportaient à des rougeoles normales, à l'exception d'une seule qui n'avait présenté que du coryza et du larmolement sans éruption. Deux se rapportaient à des rechutes.

De ces observations on pourrait donc conclure que la rechute de la rougeole ne fait pas disparaître la Diazoréaction, tandis que la récurrence s'y oppose quelquefois. La teinte de la Diazoréaction offre un parallélisme assez étroit avec l'élévation de la température.

La Diazoréaction n'affecte pas de rapport avec l'intensité de l'éruption.

(1) Tout ce chapitre a été rédigé d'après les notes de M. Collet. Personnellement nous ne nous sommes pas occupés du tout de la diazoréaction dans les fièvres éruptives.

Sa durée est en moyenne de cinq à six jours. Son atténuation précède assez souvent celle de l'éruption.

Son début est plus difficile à saisir. M. Collet a pu cependant y arriver grâce à quelques cas intérieurs. Dans plusieurs cas il put constater une réaction positive, alors que l'éruption n'apparaissait que le lendemain.

Scarlatine. — Dans la scarlatine, la Diazoréaction est habituellement négative. Dans un cas récent, où une fièvre typhoïde avait été précédée d'une sorte de rash scarlatiniforme, la Diazoréaction seule permit à M. Collet d'éviter l'erreur. Elle était cerise, alors que les taches rosées étaient encore douteuses.

Diphtérie. — Dans la diphtérie, la Diazoréaction est négative, ce qui n'est pas sans importance pour le diagnostic de croup d'emblée, souvent simulé par le catarrhe laryngotrachéal stenosant de la rougeole. Toutefois, contrairement aux assertions de Clemens, les observations de M. Collet l'amènent à conclure que la constatation de ce signe a une grande valeur, mais que de son absence on ne peut rien inférer avec certitude.

Un diagnostic différentiel parfois très épineux est celui de la rougeole et des éruptions consécutives aux injections de sérum antidiphtérique, surtout quand l'éruption est tardive, survenant au bout de douze, quatorze jours et plus.

Ce problème se pose plus fréquemment qu'on ne croit dans les services de médecine infantile. La Dia-

zoréaction peut souvent le résoudre, puisqu'elle reste négative dans l'éruption sérique. Toutefois, comme M. Collet l'a trouvée très positive dans un cas d'éruption sérique (très confluyente, il est vrai, avec tendance à la disposition circinée), il ne peut conclure avec le même absolutisme que les auteurs qui l'ont précédé.

VI. — Valeur diagnostique de la diazoréaction

Si nous voulions résumer en quelques lignes nos résultats, nous dirions que la Diazoréaction nous a semblé exceptionnelle dans les affections apyrétiques, dans les troubles gastro-intestinaux fébriles, dans l'appendicite aiguë, dans la grippe, le rhumatisme non compliqués, que nous l'avons trouvé presque constamment par contre dans la fièvre typhoïde et toujours dans la granulie. Son apparition nous a paru très variable dans la pneumonie, les pleurésies, la tuberculose pulmonaire chronique, les septicémies, les angiocholites et peut-être les endocardites aiguës. A l'aide de ces données, essayons de nous rendre compte de la valeur diagnostique de la Diazoréaction.

Fièvre typhoïde. — Il nous faut revenir tout d'abord sur la grande fréquence, presque la constance de la Diazoréaction dans la fièvre typhoïde au début. Si l'on se rappelle, d'autre part, son absence presque absolue dans l'embarras gastrique fébrile, la grippe, le rhumatisme non compliqués, les typhlites et pérityphlites, on comprendra toute son importance diagnostique. Toutes les fois que l'on hésitera entre

fièvre typhoïde et troubles gastro-intestinaux fébriles par exemple, une Diazoréaction positive fera pencher la balance du côté de la dothiéntérie. Et l'on sait combien de fois pareil problème est soulevé au lit des malades! Etant donnée la rapidité d'apparition de la Diazoréaction, on voit combien vite on peut ainsi rassurer la famille éplorée.

D'autres alternatives sont possibles. Edwards raconte l'histoire d'un cas de fièvre typhoïde pris pour de la manie aiguë et dont la Diazoréaction fit le diagnostic. Hèze montre un malade de vingt-cinq ans pour lequel le diagnostic clinique hésitait entre fièvre typhoïde au début et appendicite. La Diazoréaction fut négative. Il s'agissait d'une appendicite qui fut opérée plus tard. La typhoïde s'accompagne-t-elle d'albuminurie intense et peut-on penser à une néphrite aiguë? La Diazoréaction viendra encore trancher la discussion.

Le diagnostic de fièvre typhoïde et d'endocardite aiguë ne nous semble pas pouvoir être résolu par la simple Diazoréaction, puisque la malade de M. Devic eut passagèrement, au cours d'une endocardite, la réaction d'Ehrlich. Et surtout la Diazoréaction ne peut être d'aucun intérêt toutes les fois que l'on hésite entre typhoïde et pneumonie, typhoïde et septicémie, typhoïde et méningite, typhoïde et tuberculose aiguë.

On ne peut donc comparer la Diazoréaction, moyen d'investigation clinique générale avec la réaction de Widal, caractéristique de l'infection éberthienne. Mais, outre sa technique facile, la Diazo-

réaction offre l'avantage d'apparaître d'une façon précoce à un moment où la Séroréaction est généralement absente. Les deux méthodes ne s'excluent donc point et doivent se prêter un mutuel appui.

Si la Diazoréaction nous semble avoir une valeur sérieuse dans certains cas déterminés pour nous permettre d'affirmer la nature typhique d'une infection; son absence du quatrième au huitième jour d'une affection fébrile nous semble mettre en droit de nier la fièvre typhoïde. Ajoutons enfin, encore une fois, la valeur de la Diazoréaction pour permettre, au cours de l'infection eberthienne de prévoir les rechutes ou complications. *Lorsque la Diazoréaction après avoir disparu, réapparaît, il faut savoir se méfier et redoubler de précautions.*

Enfin, étant données les relations aujourd'hui bien connues de fièvre typhoïde et tuberculose, il faut, à la convalescence de la dothiéntenterie, savoir parfois dépister la phtisie. Une Diazoréaction fortement et longtemps positive pourra être un élément important de diagnostic, quand on songe à une tuberculose aiguë au déclin d'une dothiéntenterie.

Tuberculose pulmonaire. — 1° Nous ne croyons point à la valeur diagnostique de la Diazoréaction dans la tuberculose pulmonaire chronique, vu son apparition tardive.

2° Le diagnostic de phtisie aiguë et de pneumonie simple nous semble difficile par la simple Diazoréaction, puisque les pneumonies graves peuvent se comporter à ce point de vue comme les pneumonies

caséuses et puisque ces dernières peuvent ne point réagir au procédé d'Ehrlich. Néanmoins, une Diazoréaction persistante doit faire songer sérieusement à la pneumonie tuberculeuse.

3° Le diagnostic de granulie, si difficile à poser de par la clinique seule, devra toujours s'appuyer sur la Diazoréaction. Certes, Pelloux cite un cas de granulie où la Diazoréaction n'apparut qu'au dixième jour. Pour nous, par contre, nous l'avons toujours trouvée avec une précocité et une intensité remarquables. Et surtout nous l'avons toujours vue persister jusqu'à la mort.

De sorte que nous sommes enclin à dire : *Lorsqu'on hésite entre une granulie et une autre affection, la présence d'une Diazoréaction extrêmement intense, doit faire croire plutôt à la granulie.* Nous rappellerons que, dans l'endocardite aiguë, l'angiocholite infectieuse, la pneumonie simple, les septicémies puerpérales, nous n'avons trouvé que des réactions moins intenses et plus fugaces. La fièvre typhoïde grave, par contre, les cancers avancés, certaines septicémies pourraient prêter à erreur. Mais il en est alors de la Diazoréaction comme des autres procédés de laboratoire. Elle ne doit être considérée que comme un facteur, important il est vrai, de diagnostic à rapprocher d'autres sources d'information.

En tout cas, *quand la Diazoréaction manque au cours d'une infection aiguë ou d'une septicémie, le diagnostic de granulie nous semble du même coup pouvoir être éliminé.*

Grippe, Rhumatisme articulaire aigu. — La présence de Diazoréaction dans ces affections nous semble presque toujours devoir faire redouter une complication sérieuse.

Méningites. — La Diazoréaction apparaissant au cours d'une méningite, une fois les phénomènes méningés de la fièvre typhoïde éliminés, est en faveur de son origine tuberculeuse. Elle permet d'éliminer à coup sûr la méningite hystérique, la manie aiguë, l'urémie convulsive, les réactions méningées banales, et probablement même la méningite cérébrospinale aiguë. Mais pour cette dernière affection, des faits confirmatifs ont besoin d'être produits et nous regrettons de n'avoir pu assister à une épidémie de cette maladie.

L'absence de Diazoréaction, par contre, ne nous met pas en droit de nier la nature tuberculeuse d'une méningite, mais elle constitue un symptôme important à rapprocher d'autres symptômes.

Pleurésies. — La Diazoréaction ne nous semble pas avoir de valeur sérieuse dans le diagnostic causal des épanchements pleuraux, puisqu'elle peut exister dans les pleurésies pneumoniques et manque souvent dans les pleurésies tuberculeuses.

Péritonites tuberculeuses. — Nous ne croyons pas non plus à la valeur diagnostique de la Diazoréaction dans la péritonite tuberculeuse, puisque, d'une part, elle est inconstante, et puisque, d'autre part, nous l'avons trouvée dans les péritonites cancéreuses et dans quelques cas d'ascite cirrhotique.

CONCLUSIONS

1° La Diazoréaction nous semble constante dans les fièvres typhoïdes examinées dès leur début. Son apparition précoce en fait la grande valeur diagnostique. Elle oblige à éliminer l'embarras gastrique fébrile, la grippe, l'appendicite aiguë. Dans certains cas, elle permet le diagnostic entre manie aiguë et fièvre typhoïde délirante, entre néphrite aiguë et typhoïde avec albuminurie intense. L'absence de Diazoréaction du quatrième au huitième jour d'une affection fébrile élimine presque à coup sûr la fièvre typhoïde;

2° La Diazoréaction est exceptionnelle au début de la tuberculose pulmonaire chronique;

3° La Diazoréaction peut apparaître au cours de la pneumonie ou de la bronchopneumonie. Persiste-t-elle plus d'un jour ou deux, elle doit faire soupçonner la nature tuberculeuse de ces affections. Mais elle peut manquer dans les phtisies caséeuses;

4° La Diazoréaction est constante et d'une intensité remarquable dans la granulie. Toutes les fois que l'on hésite entre la granulie et une autre affection, une Diazoréaction extrêmement prononcée et persistante doit faire pencher la balance du côté de la granulie. Pourtant, la fièvre typhoïde grave et les cancers avancés peuvent parfois se comporter comme la granulie.

L'absence de Diazoréaction doit faire éliminer la granulie;

5° La Diazoréaction existante au cours de phénomènes méningés doit faire soupçonner la méningite tuberculeuse;

6° La Diazoréaction ne nous semble avoir aucune valeur dans le diagnostic étiologique des pleurésies ou des péritonites.

7° La présence et surtout la persistance de la Diazoréaction ont une grande valeur pronostique dans toutes les affections, quelles qu'elles soient.

Apparaît-elle au cours d'une pneumonie, d'une pleurésie, de troubles cardiaques, le pronostic doit être considéré comme assez sévère. Existe-t-elle dans les cancers, la mort surviendra à brève échéance;

8° Mais c'est surtout la persistance anormale de la Diazoréaction qu'il faut considérer. Dure-t-elle plus de trois semaines au cours d'une fièvre typhoïde, il s'agit d'une forme intense.

S'installe-t-elle à demeure dans la tuberculose pulmonaire chronique, la mort n'attendra pas six mois.

Persiste-t-elle dans la pneumonie, la pleurésie, la péritonite tuberculeuse, le danger imminent est sérieux.

9° La Diazoréaction nous semble avoir surtout une grande utilité pour le médecin praticien auquel on demande un diagnostic et un pronostic précoces. Elle a l'avantage de ne nécessiter ni connaissances, ni installations spéciales et de donner des résultats instantanés.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE.

J. LÉPINE

Vu :

LE DOYEN,

L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Le 26 juin 1907.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE.

Président du Conseil de l'Université
JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

Nous ne citerons que les principaux travaux anciens et les recherches récentes les plus importantes. Pour le reste se reporter à la thèse de Pelloux (thèse de Paris 1903-1904) et à l'article de Lœper et Oppenheim (*Gaz. des Hôpitaux*, 1901).

I — Partie technique, chimique et expérimentale.

- Baccaroni et Cevidalli. — *Clinica. med., italiana*, 1901.
Bondi. — *Centralb. für inn. Med.*, n° 10, 1904.
Brewing. — *Zeitschr. f. klinische Medizin*, 1886.
Burghardt. — *Soc. méd. int.*, Berlin, 1901.
Carletti. — *Morgagni*, février 1907.
Clemens. — 21^e Cong. méd. int., Leipzig, 1904.
Delbos. — Thèse de Paris, 1902-1903.
Delearde et Hautefeuille. — *Soc. biol.*, 1902.
Dolgoſſ Joujno. — *Rouss. med. gaz.*, n° 19, 1896.
Dmitrenko. — *Corresp. bl. f. Schvortzer-Arzte*, n° 15, 1906.
Ehrlich. — *Zeitschrif. f. klin. Med.* p. 285, 1882.
— *Charité Annalen*, p. 148, 1883 et 1886.
— *Deutsch. med. Wochen*, 1883 et 1884.
Escherich. — *Deutsch. med. Woch.*, 1883.
Flamand. — *Inaug. Dissert.*, Berlin, 1899.
Grazia. — *La clin. med. italiana*, n° 9, 1901.
Glückmann. — *Wratch Gazetta*, 1901.
Guillemin. — *Soc. de biologie*, 1900.
Klinner et Schmidt. — *Arch. f. Wissenschaft, Prakt Tierheilk*, 1901.
Lesieur. — *Lyon médical*, juillet 1906.
Masoin. — *Arch. pharmac. dyn. et therap.*, décembre 1904.
Monfet. — *Soc. biol.*, 1903.

- Neubauer. — Analyse in *Sem. méd.*, 5 janvier 1907.
Ott. — *Wien. klin. Rundschau*, 1903.
Russo. — *Rif. méd.*, 1905.
Sergent. — *Société biol.*, 1903.
Zunz. — *Acad. méd. belg.*, 1900 et 1901.

II. — Partie clinique.

- Armit. — *Path. sociol. of London*, avril 1904.
Bolli. — *Rif. med.*, 1901. Valeur diagnostique de D.
De Boissière. — *Brit. med. Journ.*, 1902. Val. pronost. de D.
Bookmann. — *Jahrb. f. Kinderheit*, 1906, Signification de D. chez les enfants.
Budden. — *Brit. med. Journal*, D. dans la tuberculose.
Carter. — *Med. News*, 1903. Valeur pronost. de D. dans la tuberculose.
Clemens. — *Arch. f. klin. Med.*, 1889.
Collet. — *Soc. méd.*, Lyon, 1901. D. dans fièvres éruptives.
Coste. — *Th. de Paris*, 1899, D. dans érysipèle.
Fischer. — *Th. de Paris*, 1903-1904. D. dans les maladies aiguës de l'enfance.
Gebhart. — *Th. de Paris*, 1901. D. dans les maladies de l'appareil respiratoire.
Genken. — *Munch. med. Woch.*, 1907. Recherches combinées de D. séro-diagnostic, bactériologie dans la fièvre typhoïde.
Gniedgowd. — *Kronika lekarska*, 1902.
Gieseler. — *Zeitschr. f. Tuber.*, 1902. Valeur pronost. relative de D.
Golden. — *Journal of Amer. Assoc.*, 1905.
Heze. — *Th. de Lille*, 1900. Contribut. à la D.
Hamant et Goris. — *Presse méd.*, 1903, D. dans la tuberc. pulmonaire chronique.
Holmgren. — *Hygica*, août 1904. Valeur pronost. de D. dans la tuberculose.
Imhoff. — *Th. de Lille*, 1900-1901.
Johnson. — *St-Petersb. med. Woschensch.*, 1902.
Junker. — *Herausgeg von Prof. Brauer*, 1906. Valeur de D. dans tuberculose.
Kephallinos. — *Wiena-med. kl. Woch.*, 1903 D. dans les maladies de l'enfance.

- Kopper.** — *Centralb. f. inn. Med.*, 1899, D. dans la grippe.
- Koziezkowski.** — *Berlin, kl. Woch.*, 1902. Valeur clinique de D.
- Læper et Oppenheim.** — *Gaz. des Hôp.*, 1901.
- Michaelis.** — *Soc. med. int., Berlin*, 1901.
- Michailowska.** — *Th. de Lausanne*, 1905. Valeur clinique de D.
- Métroz et Nordman.** — *Lyon méd.*, 1906.
- Nicandie.** — *Th. de Bordeaux*, 1905-1906. Valeur diagnost. et pronost.
de D. dans la tuberculose.
- Nissen.** — *Jahrb. f. Kinderh.*, 1894, D. chez les enfants.
- Pelloux.** — Thèse de Paris, 1903-1904, D. dans la tuberculose.
- Pelzi.** — *Wien. klin. Woch.*, 1903, D. comme diagn. différentiel.
- Rollenston.** — *Lancet*, 1905. Pronost. de la fièvre typh. par D.
- Sacquepee.** — *Arch. gén. méd.*, 1901, D. dans la fièvre typh.
- Siegel.** — *Inaug. dissert.*, Greifswald, 1904, D. dans la fièvre typh.
- Stadelmann.** — *Soc. méd. Berlin*, 1901.
- Syers.** — *Brit. med. Journ.*, 1902, D. méthode diagn.
- Weiss.** — *Wien. klin. Woch.*, 1906.
- Widal.** — *Soc. des hôp. de Paris*, 1906, D. dans deux cas de fièvre
typh.
- Williams.** — *Med. Record*, 1907, D. chez les blancs et les nègres.
- Wood.** — *Gaz. des hôp.*, 1903, D. dans la tuberculose pulmonaire.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — Historique.	11
CHAPITRE II. — Technique.	13
CHAPITRE III. — Quelle est la substance contenue dans l'urine qui provoque la formation du dérivé azoïque?	19
CHAPITRE IV. — Etude clinique de la Diazoréaction dans les maladies apyrétiques	23
CHAPITRE V. — Diazoréaction dans les maladies fébriles.	27
CHAPITRE VI. — Valeur diagnostique de la Diazoréaction	51
CONCLUSIONS.	57
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	61
